

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 9 月 6 日 (06.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/068439 A1(51) 国際特許分類⁷: C07H 17/02, C07D 233/70, 417/10,
401/10, A61K 31/7056, 31/706, A61P 43/00, 3/10, 3/04,
3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01707

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 26 日 (26.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-51278 2001 年 2 月 26 日 (26.02.2001) JP
特願2001-52903 2001 年 2 月 27 日 (27.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西村 俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4511 Nagano (JP). 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県 松本市 岡田 下岡田 89-6 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県 松本市 大字 島内 4152-1 モダニティバレス 望月 101 Nagano

(JP). 勝野 健次 (KATSUNO, Kenji) [JP/JP]; 〒399-0601 長野県 上伊那郡 辰野町 大字 小野 272-1 Nagano (JP). 小松 良充 (KOMATSU, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒399-8204 長野県 南安曇郡 豊科町 大字 高家 5192 MI CaSa 3-B Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県 塩尻市 広丘 郷原 1763-189 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

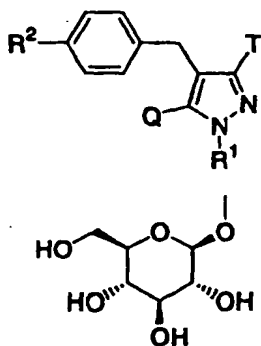
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLYCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びその医薬用途



(I)

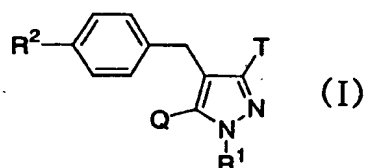
(57) Abstract: Glucopyranosyloxypyrazole derivatives represented by the following general formula (I) expressing an excellent human SGLT2 activity inhibitory effect and thus being useful as preventives or remedies for diseases caused by hyperglycemia such as diabetes, diabetic complications and obesity, pharmacologically acceptable salts thereof, prodrugs thereof, production intermediates thereof and medicinal use of the same: (I) wherein one of Q and T represents a group represented by the following general formula: while the other represents lower alkyl or lower haloalkyl; R¹ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, lower alkenyl, cyclic lower alkyl, etc.; and R² represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyl, cyclic lower alkyl, cyclic lower alkoxy, etc.

[続葉有]

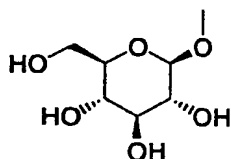


(57) 要約:

本発明は、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



(式中のQ及びTは、どちらか一方が一般式



で表される基であり、他方が低級アルキル基又はハロ低級アルキル基であり、R¹は水素原子、置換可低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基等であり、R²は水素原子、置換可低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基等である)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途を提供するものである。

明細書

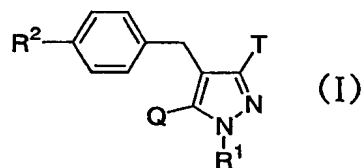
グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びその医薬用途

5 技術分野

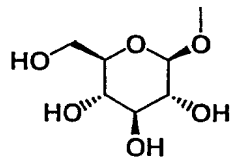
本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、

10 糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の予防又は治療剤として有用な、一般式



〔式中のQおよびTはどちらか一方が一般式



で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、

15 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $HO-A^1-$ (式中の A^1 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内

20

- に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $\text{HO}-\text{A}^2-$ （式中の A^2 は低級アルキレン基である）で表される基であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない）で表
- 5 されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途に関するものである。

背景技術

- 10 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、抗糖尿病薬としては、ピグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強
- 15 ス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による抗糖尿病薬の開発が囑望されている。

- 近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進さ
- 20 せて血糖値を低下させる、新しいタイプの抗糖尿病薬の研究開発が推進されている（J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987)）。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送体2）が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている（J. Clin. I
- 25 nvest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994)）。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による抗糖尿病薬の早期開

発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

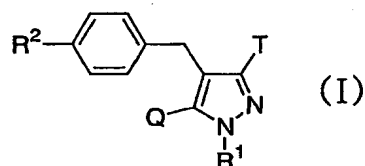
- 5 ピラゾール骨格を有する化合物として、WAY-123783が正常マウスにおいて尿糖排泄量を増加させたことが記載されているが、ヒトにおける作用効果については何ら記載されていない（J. Med. Chem. Vol. 39, pp. 3920-3928 (1996))。

10 発明の開示

本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式（I）で表される化合物が優れたヒトSGLT2阻害活性を発現するという知見を得、本発明を成すに至った。

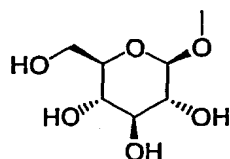
- 15 本発明は、ヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩、そのプロドラッグ、及びその製造中間体並びにその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



20

〔式中のQおよびTはどちらか一方が一般式



で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $HO-A^1-$ （式中の A^1 は低級アルキレン基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $HO-A^2-$ （式中の A^2 は低級アルキレン基である）で表される基であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグに関するものである。

また、本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物、ヒトSGLT2活性阻害薬および高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬に関するものである。

本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用に関するものである。

本発明は、（A）前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾ

- ール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および（B）インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペ
- 5 プチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-
- 10 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、
- 15 インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルイルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナ
- 20 トリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、
- 25

血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

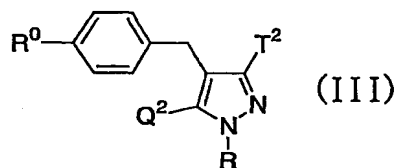
- 5 本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペ
- 10 プチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1
- 15 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、
- 20 インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイ
- 25 ム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素

阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

- 10 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素
- 15 キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素
- 20 阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、

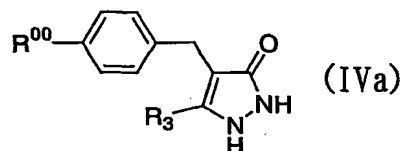
Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用に関するものである。

更に、本発明は、一般式



〔式中の Q^2 および T^2 はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $P^{10}-O-A^1-$ （式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^1 は低級アルキレン基である）で表される基であり、 R^0 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級ア

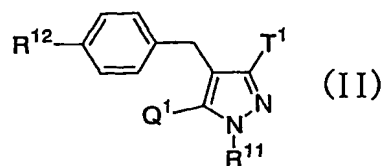
ルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $P^{20}-O-A^2-$ (式中の P^{20} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、 R が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^0 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない] で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩、並びに一般式



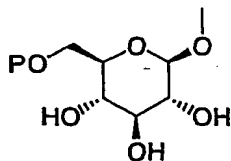
10

[R^{00} は低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $P^{20}-O-A^2-$ (式中の P^{20} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^3 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基である] で表されるベンジルピラゾール誘導体またはその塩に関するものである。

上記グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体のプロドラッグとしては、例えば、一般式



〔式中の Q^1 および T^1 はどちらか一方が一般式



- (式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基、プロドラッグを構成する基または一般式 P^1-O-A^1 (式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基あり、 A^1 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^{12} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 P^2-O-A^2 (式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基あり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、P、 R^{11} および R^{12} のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有しており、 R^{11} が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^{12} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない〕で表される化合物を挙げることができる。

本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体に変換される化合物をいう。プロドラッグを構成する基としては、その基が水酸基に位置する場合は、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ

低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げることができ、その基が窒素原子に位置する場合は、例えば、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基、低級アルコキシカルボニルオキシメチル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができるアミノ基の保護基を挙げることができる。

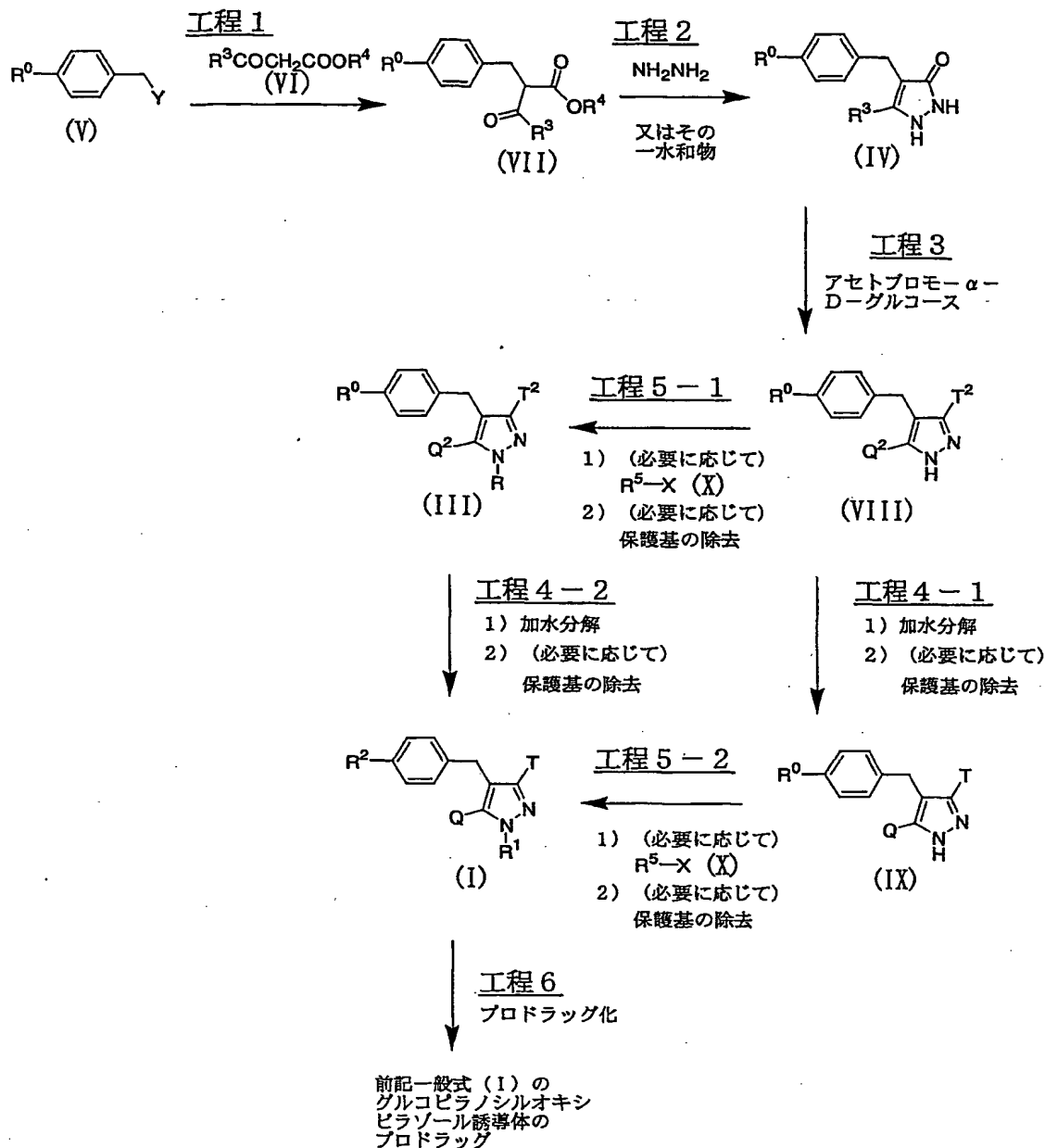
本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。低級アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基、2-メチル-1-プロペニル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。環状低級アルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等の3～7員環の環状アルキル基をいう。環状低級アルコキシ基とは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等の3～7員環の環状アルコキシ基をいう。

環状低級アルキリデンメチル基とは、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基等の3～6員環の環状アルキリデンメチル基をいう。環状低級アルキル低級アルキル基とは、上記環状低級アルキル基で置換された上記低級アルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ低級アルキル基とは、異種または同種の1～3個の上記ハロゲン原子で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいう。低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいう。低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-(エトキシカルボニル)プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。低級アシルオキシメチル基とは、上記アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいう。低級アルコキシカルボニルオキシメチル基とは、上記アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいう。酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基とは、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾー

ル、ピラゾール、イミダゾール、フラザン、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の芳香族複素環から誘導される1価の基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基等の一般的な有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。

- 5 本発明の前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのプロドラッグは、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

14



[式中の X および Y はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、R³ は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、R⁴ はメチル基またはエチル基であり、R⁵ は低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 P¹⁰-O-A¹ - (式中の P¹⁰ および A¹ は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、R、R⁰、R¹、R²、Q、Q²、T および T² は前記と同じ意味をもつ]

工程 1

- 前記一般式 (V) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (VI) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、*tert*-ブトキシカリウムなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (VII)
- 5 で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

10 工程 2

- 前記一般式 (VII) で表される化合物をヒドラジン又はその一水和物と不活性溶媒中で縮合させることにより本発明の前記一般式 (IV) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、それら
- 15 の混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (IV) で表されるピラゾロン誘導体は常法に従いその塩に変換した後、工程3において使用することもできる。

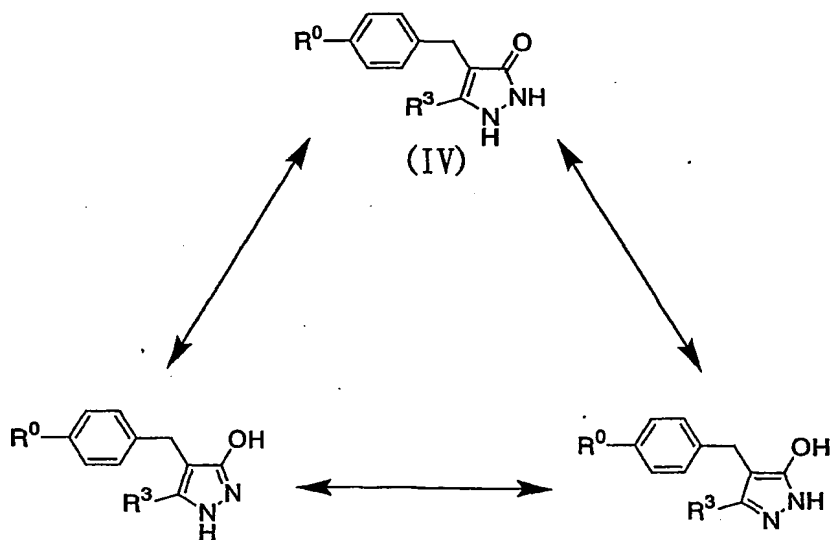
工程 3

- 20 (1) 前記一般式 (IV) で表されるベンジルピラゾール誘導体において R^3 が低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (IV) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブローモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀などの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する前記一般式 (VIII) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用い
- 25 れる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(2) 前記一般式 (IV) で表されるベンジルピラゾール誘導体において R^3 が

ハロ低級アルキル基である場合、相当する前記一般式 (I V) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- α -D-グルコースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する前記一般式 (V I I I) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

尚、出発原料である本発明の前記一般式 (I V) で表される化合物には、以下に示す3種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化する。本発明の前記一般式 (I V) で表される化合物には、下記の何れの状態の化合物も包含される。



(式中の R^0 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)

15 工程4-1

前記一般式 (V I I I) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い水酸基の保護基を除去することにより、前記一般式 (I X) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することがで

きる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。反応温度は通常0℃～室温であり、

- 5 反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～6時間である。

工程4-2

- 前記一般式(I I I)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い水酸基の保護基を除去することにより、前記一般式(I)
- 10 で表される本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。反応温度は通常0℃～室温であり、
- 15 反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～6時間である。

工程5-1

- 前記一般式(V I I I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、必要に応じて前記一般式(X)で表されるN-アルキル化剤を用いて、
- 20 不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下にN-アルキル化させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式(I I I)で表される本発明の化合物を製造することができる。N-アルキル化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。また、得られた前記一般式(I I I)で表される化合物は常法に従いその塩に変換した後、工程4-2において使用することもできる。
- 25

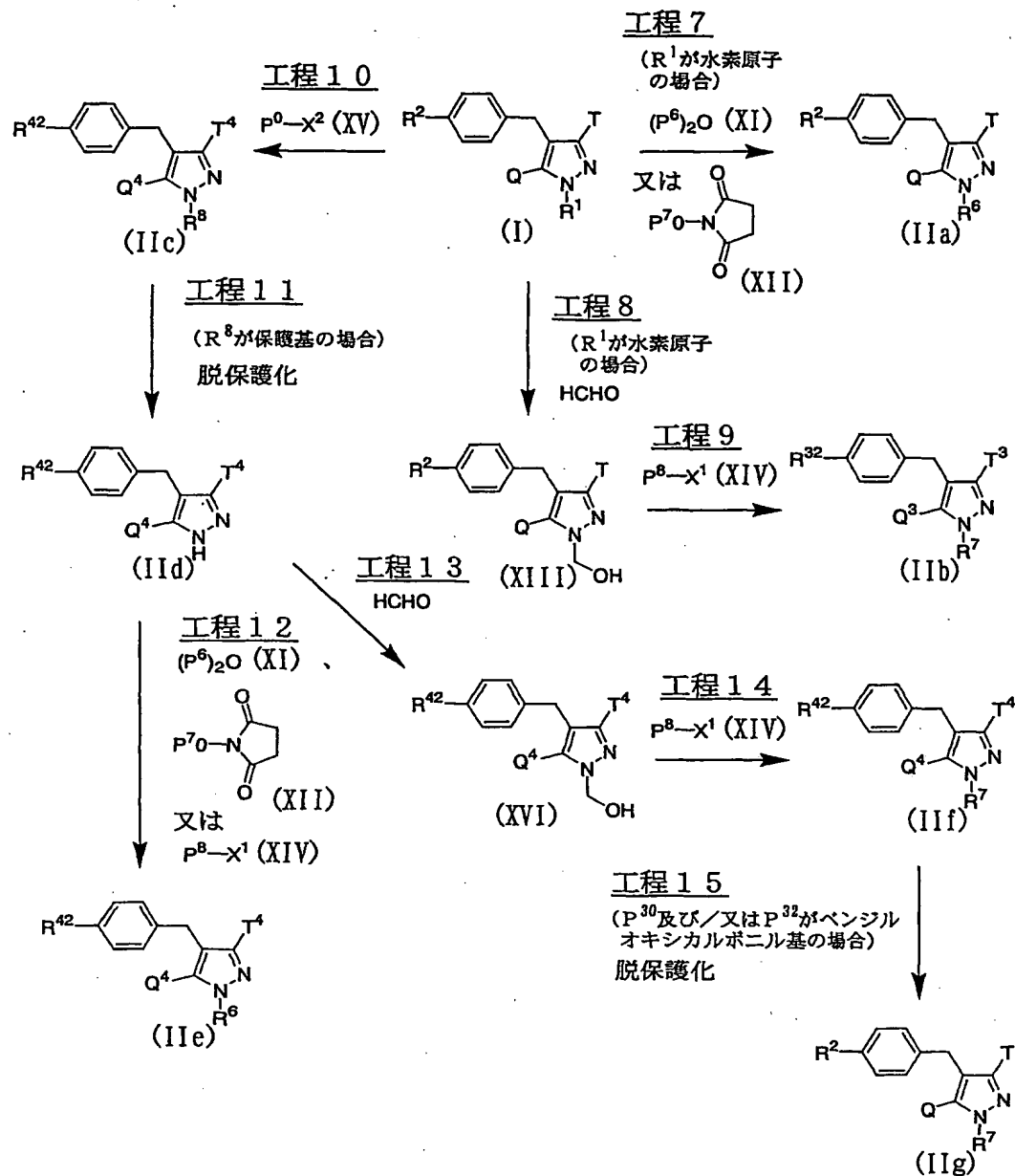
工程 5 - 2

- 前記一般式 (I X) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、必要に応じて前記一般式 (X) で表される *N*-アルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、必要に応じ触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に *N*-アルキル化させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式 (I) で表される本発明の化合物を製造することができる。 *N*-アルキル化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

工程 6

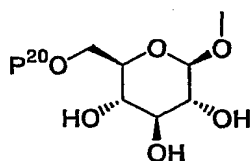
- 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の水酸基又は／及び窒素原子に、常法に従い通常プロドラッグにおいて使用可能な水酸基又は／及び窒素原子の保護基を導入することにより前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体のプロドラッグ (前記一般式 (I I) のプロドラッグを含む) を製造することができる。

- 前記工程 6 におけるプロドラッグ化反応は、例えば、以下の方法又はそれに準じた方法に従い実施することができる。

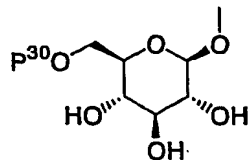


(式中の P^0 は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基であり、 P^6 は低級アシル基であり、 P^7 は低級アルコキシカルボニル基であり、 P^8 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^6 は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^7 は低級アシルオキシメチル基ま

- たは低級アルコキシカルボニルオキシメチル基であり、 R^8 は低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、一般式 $P^{21}-O-A^1-$ (式中の P^{21} は水素原子、又は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基であり、 A^1 は低級アルキレン基である) で表される基等であり、 X^1 および X^2 は臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、 Q^3 および T^3 はどちらか一方が一般式



- (式中の P^{20} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^{32} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $P^{22}-O-A^2-$ (式中の P^{22} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、 P^{20} および P^{22} のうち少なくとも一つは低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 Q^4 および T^4 はどちらか一方が一般式



(式中の P^{30} は水素原子、又は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水

5 酸基の保護基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ

低級アルキル基であり、 R^{42} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1

10 ～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から

選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $P^{32}-O-A^2-$ (式中の P^{32} は水素原子、又は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカル

15 ボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基であり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、 P^{21} 、 P^{30} および P^{32} のうち

少なくとも一つは低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の水酸基の保護基

20 であり、 R^1 、 R^2 、 Q および T は前記と同じ意味をもつ]

工程7

1) 前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子を前記一般式(XI)で表される脂肪酸無水物を用いて、酢酸等の脂肪酸中、通常0℃～還流温度で、通常30分間～1日間反応させて保護する

25 か、2) 前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導

体の窒素原子を前記一般式 (X I I) で表されるスクシンイミド誘導体を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、通常1時間～1日間反応させて保護することにより前記一般式 (I I a) で表されるプロドラッグを製造することができる。尚、これらの反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などに応じて適宜加減することができる。

5 工程 8

前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子に、ホルムアルデヒドを用いて、各種溶媒中、ヒドロキシメチル基を導入することにより前記一般式 (X I I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

15 工程 9

前記一般式 (X I I I) で表される化合物のヒドロキシメチル基を、前記一般式 (X I V) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、1, 4-ジアザビスクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式 (I I b) で表されるプロドラッグを製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、tert-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-40℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

25 工程 10

前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の窒素原子及び／又は水酸基を、前記一般式 (XV) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式 (I I c) で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、*tert*-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-40℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

工程 1 1

15 前記一般式 (I I c) で表される化合物を、メタノール、エタノールなどのアルコール性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の弱塩基の存在下に脱アシル化することにより前記一般式 (I I d) で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常15分間～1日間である。

工程 1 2

25 前記一般式 (I I d) で表される化合物の窒素原子を、1) 前記一般式 (X I) で表される脂肪酸無水物を用いて、酢酸等の脂肪酸中、通常0℃～還流温度で、通常30分間～1日間反応させて保護するか、2) 前記一般式 (X I I) で表されるスクシンイミド誘導体を用いて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、通常1時間～1日間反応させて保護するか、又は3) 前記一般式 (X I V) で表される保護化試薬を用いて、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テト

ラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、*tert*-ブタノール、又はそれらの混合溶媒の不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチル
5 ピペリジン、1, 4-ジアザビスクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に通常-40℃～還流温度で、通常30分間～2日間反応させて保護することにより前記一般式（I I e）で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。尚、これらの反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などに応じて適宜加減することができる。

10 工程13

前記一般式（I I d）で表される化合物の窒素原子に、ホルムアルデヒドを用いて、各種溶媒中、ヒドロキシメチル基を導入することにより前記一般式（X V I）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エチル、*N, N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それら
15 の混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

工程14

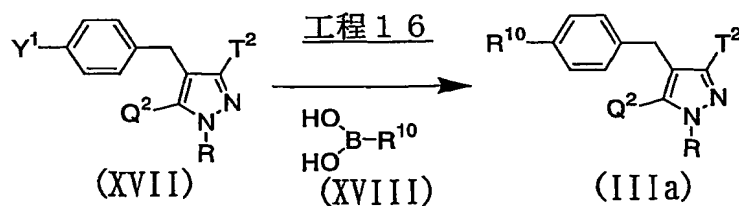
20 前記一般式（X V I）で表される化合物のヒドロキシメチル基を、前記一般式（X I V）で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、1, 4-ジアザビスクロ〔2. 2. 2〕オクタン等の塩基の存在下に
25 保護することにより前記一般式（I I f）で表されるプロドラッグ又はその類縁体を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキ

サン、アセトン、*tert*-ブタノール、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -40°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

5 工程15

前記一般式 (I I f) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウムカーボン粉末等のパラジウム系触媒の存在下に脱保護化することにより前記一般式 (I I g) で表されるプロドラッグを製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

本発明の前記一般式 (I I I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の内、 R^0 がハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基である下記化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の R^{10} はハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、または酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基であり、 Y^1 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の脱離基であり、 R 、 Q^2 および T^2 は前記と同じ意味をもつ)

工程 16

前記工程 1～3 及び 5-1 と同様の方法により相当する原料物質を用いて製造することができる前記一般式 (XVII) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を、各種溶媒中、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、*tert*-ブトキシカリウムなどの塩基およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0)、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム (0)、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II) ジクロリドなどの金属触媒の存在下、前記一般式 (XVIII) で表されるホウ酸化合物を用いて鈴木カップリング反応を行うことにより、前記一般式 (IIIa) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのプロドラッグは、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。また、単離精製操作は、本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体及びそのプロドラッグの製造過程において適宜実施してもよい。

本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、オレイン酸、乳酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、2-アミノエタノール、ピペリジン、

モルホリン、ピロリジン等の有機アミンとの塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

- 5 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス（Z）体の化合物またはトランス（E）体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

- 10 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

- 15 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発現することができる。一方、WAY-123783はヒトSGLT2活性阻害作用が極めて弱く、ヒトSGLT2活性阻害剤として満足な効果は期待できるものではない。このように、本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

- 25 また、本発明の化合物は、SGLT2活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の化合物と組み合わせる使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体

アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation end products) 生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオ

テンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

- 5 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個
- 10 の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

- 本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT2活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避
- 15 又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

- 20 インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliitazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221
- 25 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペル

オキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、
5 FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特
10 には糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の
15 処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、

糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボル
5 ヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に
10 糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン製剤としては、ヒトインスリン、ヒトインスリン類縁体、動物由来のインスリンが挙げられる。インスリン製剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ま
15 い。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリ
20 ペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファ
25 ーゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4（exendin-4）、CJC-1131等が挙げ

られ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-552
10 2、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-54
15 67、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させること
20 から、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

25 プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、

特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF-κB阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化-α-リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestion)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、

高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、
5 クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等
10 が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-
15 58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、
20 BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。
25

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、

- U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：
10 コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。
- 15 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬
20 としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁
25 酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、

SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

- 5 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬として、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとし
- 10
- 15
- 20
- 25

ては、イノトリブタン、(+) ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキ

5 ストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙

10 げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.

15 200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-0

20 1、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害すること

25 によって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸

イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、
5 レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に
は糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、
10 E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペ
プチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、
15 EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、
タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容
体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35
20 066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニスト
としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シ
タクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、
ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾ
25 センタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-59
8、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-
1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS
-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高

血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

- 利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、
- 5 トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-1795
- 10 44、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。
- 15 カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、
- 20 塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プラゾシン、
- 25 メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ペバン
- トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロ

ール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、SGLT2 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸

- 収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、
- 5 グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択
- 10 される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン
- 15 製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、
- 20 D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、
- 25 転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リノクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、E

- GB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、
- 5 アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。
- また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、
- 10 インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、
- 15 グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。
- 20

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

- 25 これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

- 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例1

4-(シクロプロピリデンメチル)安息香酸メチル

- 水素化ナトリウム(60%、0.27g)のテトラヒドロフラン(40mL)懸濁液にシクロプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド(2.6g)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物にテレフタルアルデヒド酸メチル(1.0g)を加え、70℃で7日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/塩化メチレン=1/1)で精製し、4-(シクロプロピリデンメチル)安息香酸メチル(0.80g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.15-1.30 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 3.91 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m),
7.55-7.60 (2H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

参考例 2

5 4-(シクロプロピリデンメチル) ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (0.16 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液に 4-(シクロプロピリデンメチル) 安息香酸メチル (0.80 g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水 (0.4 mL) を加え、3 日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4-(シクロプロ

10 ピリデンメチル) ベンジルアルコール (0.69 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15-1.25 (2H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.61 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.68 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.70-6.80 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m)

15 実施例 1

5-メチルー 4- {[4-(シクロプロピリデンメチル) フェニル] メチル} -
1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-(シクロプロピリデンメチル) ベンジルアルコール (0.21 g) 及び
トリエチルアミン (0.18 mL) のテトラヒドロフラン溶液にメタンスルホ
20 ニルクロリド (0.10 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌し、不溶物をろ去
した。得られたメタンスルホン酸 4-(シクロプロピリデンメチル) ベンジル
のテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%, 0.052 g) 及
びアセト酢酸メチル (0.14 mL) の 1, 2-ジメトキシエタン懸濁液に加
え、70℃で 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を
25 加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン溶液に無水ヒドラジン (0.12 mL)
を加え、95℃で 10 分間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノー

ル=10/1)で精製し、5-メチル-4-{{[4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン(0.032g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

5 1.10-1.20 (2H, m), 1.30-1.45 (2H, m), 2.00 (3H, s), 3.52 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

実施例2

5-メチル-4-{{[4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル]メチル}-
10 3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

5-メチル-4-{{[4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル]メチル}-
-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン(0.026g)及びアセ
トブromo- α -D-グルコース(0.049g)のテトラヒドロフラン懸濁液
15 に炭酸銀(0.036g)を加え、反応容器を遮光し、60℃で一晩攪拌した。
反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶
媒:テトラヒドロフラン)で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製し、5-メチル-4
-{{[4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル]メチル}-3-(2,3,
20 4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-
ピラゾール(0.010g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.10-1.20 (2H, m), 1.30-1.45 (2H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H,
s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13
25 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.1, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m),
5.50-5.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H,
m)

参考例 3

4-シクロプロピルベンズアルデヒド

- 4-ブロモスチレン (1.83 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、0℃、アルゴン雰囲気下、ジエチル亜鉛 (1 mol/L, 30 mL) を加え、同温度にて 10 分間攪拌した。クロロヨードメタン (4.3 mL) を加え、室温に昇温して 9 日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、4-シクロプロピルプロモベンゼンを得た。得られた 4-シクロプロピルプロモベンゼンをテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解し、-78℃に冷却した。この溶液にアルゴン雰囲気下、*tert*-ブチルリチウム (1.45 mol/L ペンタン溶液、9.4 mL) を滴下し、-78℃にて 30 分間攪拌した。反応混合物に *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) のテトラヒドロフラン (16 mL) 溶液を加えた。0℃に昇温して 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 12/1) で精製し、4-シクロプロピルベンズアルデヒド (0.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 0.60-0.75 (2H, m), 1.05-1.15 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 9.94 (1H, s)

参考例 4

4-シクロプロピルベンジルアルコール

- 4-シクロプロピルベンズアルデヒド (0.71 g) のメタノール (10 mL) 溶液に 0℃で水素化ホウ素リチウム (2 mol/L テトラヒドロフラン溶液、3.7 mL) を加え、室温に昇温して 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸及び飽和

食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、4-シクロプロピルベンジルアルコール（0.69 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.60-0.75 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 4.62 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

実施例 3

10 5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-シクロプロピルベンジルアルコール（1.1 g）のテトラヒドロフラン（23 mL）溶液にトリエチルアミン（1.2 mL）及びメタンスルホンクロリド（0.66 mL）を加え、室温にて2時間攪拌し、不溶物をろ去した。

15 得られたメタンスルホン酸4-シクロプロピルベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム（60%, 0.34 g）及びアセト酢酸メチル（0.91 mL）の1,2-ジメトキシエタン（26 mL）懸濁液に加え、80℃にて13時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をトルエン（23 mL）に溶解し、ヒドラジン-水和物（1.1 mL）を加え、100℃にて10時間攪拌した。室温に冷却した後、生じた不溶物をろ取し、水次いでヘキサンにて洗浄し、減圧乾燥することにより5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン（1.22 g）を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.50-0.65 (2H, m), 0.80-0.95 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.58 (2H, s), 6.85-7.10 (4H, m)

実施例 4

5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

- 5 5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.23 g) 及びアセトブロモ-α-D-グルコース (0.45 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に炭酸銀 (0.33 g) を加え、反応容器を遮光し、40℃にて36時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.30 g) を得た。

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.55-0.70 (2H, m), 0.85-1.00 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=15.8Hz), 3.61 (1H, d, J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=4.1, 12.4Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H,

- 20 m), 6.85-7.05 (4H, m)

参考例 5

(E)-4-(ブター-1-エン-1-イル)安息香酸メチル

- 水素化ナトリウム (60%, 0.97 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) 懸濁液に0℃で4-(ジエチルホスホリルメチル)安息香酸メチル (5.8 g) を加え、30分間攪拌した。反応混合物にプロピオンアルデヒド (1.6 mL) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。

有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、(E)－4－（ブター１－エン－１－イル）安息香酸メチル（2.5 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.11 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.20-2.35 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.35-6.45 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m)

参考例 6

10 (E)－4－（ブター１－エン－１－イル）ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム（1.2 g）のジエチルエーテル（100 mL）懸濁液に0℃で4－（ブター１－エン－１－イル）安息香酸メチル（2.5 g）のジエチルエーテル（20 mL）溶液を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を0℃に冷却し、水（1.2 mL）、水酸化ナトリウム水溶液（15%、1.2 mL）及び水（3.6 mL）を加え、室温で5分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、(E)－4－（ブター１－エン－１－イル）ベンジルアルコール（1.9 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

20 1.09 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.60 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.15-2.30 (2H, m), 4.66 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.27 (1H, dt, $J=15.9, 6.3\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.25-7.40 (4H, m)

実施例 5

25 (E)－4－{[4－（ブター１－エン－１－イル）フェニル]メチル}－5－メチルー１，２－ジヒドロ－3H－ピラゾール－3－オン

４－シクロプロピルベンジルアルコールの代わりに4－（ブター１－エン－１－イル）ベンジルアルコールを用いて、実施例 3 と同様の方法で標記化合物

を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 2.10-2.25 (2H, m), 3.51 (2H, s), 6.23
(1H, dt, $J=16.0, 6.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.05-7.10 (2H, m),

5 7.20-7.30 (2H, m)

実施例 6

(E)-4-{{[4-(ブター-1-エン-1-イル) フェニル] メチル} -5-
メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラ
10 ノシルオキシ) -1H-ピラゾール

5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル) メチル] -1, 2-ジヒ
ドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに (E)-4-{{[4-(ブター-
1-エン-1-イル) フェニル] メチル} -5-メチル-1, 2-ジヒドロ-3
H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合
15 成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.07 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H,
s), 2.10 (3H, s), 2.10-2.25 (2H, m), 3.57 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.63 (1H, d,
 $J=15.6\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J=4.0,$
20 12.3Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 6.10-6.25 (1H, m), 6.25-6.35
(1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

参考例 7

1-ブロモ-4-[(メトキシメチルオキシ) メチル] ベンゼン

25 4-ブロモベンジルアルコール (2.8 g) 及びジイソプロピルエチルアミ
ン (2.5 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に 0°C でクロロメチルメチル
エーテル (1.3 g) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加
え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、1-ブロモ-4-[(メトキシメチルオキシ)メチル]ベンゼン（3.0 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 3.40 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m)

参考例 8

4-（チアゾール-2-イル）ベンジルアルコール

- 10 1-ブロモ-4-[(メトキシメチルオキシ)メチル]ベンゼン（3.0 g）のテトラヒドロフラン（52 mL）溶液に、 -78°C でn-ブチルリチウム（1.6 mol/Lヘキサン溶液、9.3 mL）を加え、30分攪拌した。反応混合物にホウ酸トリイソプロピルエステル（2.6 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-[(メトキシメチルオキシ)メチル]フェニルホウ酸（2.5 g）を得た。4-[(メトキシメチルオキシ)メチル]フェニルホウ酸（2.5 g）、2-ブロモチアゾール（1.2 g）、フッ化セシウム（2.2 g）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.16 g）の1,2-ジメトキシエタン（40 mL）、エタノール（10 mL）及び水（10 mL）混合物を 85°C で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、2-{4-[(メトキシメチルオキシ)メチル]フェニル}チアゾール（0.80 g）を得た。2-{4-[(メトキシメチルオキシ)メチル]フェニル}チアゾール（0.80 g）のエタノール（10 mL）溶液に2 mol/L塩酸（5 mL）を加え、 50°C で5時間攪拌した。さらに濃塩酸（0.10 mL）を加え、1時間攪拌した。反応混合物
- 25

に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～1／1）で精製し、4-（チアゾール-2-イル）ベンジルアルコール（0.33 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

4.76 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.40-7.50 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.90-8.05 (2H, m)

実施例 7

10 5-メチル-4- {[4-（チアゾール-2-イル）フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-3*H*-ピラゾール-3-オン

4-シクロプロピルベンジルアルコールの代わりに4-（チアゾール-2-イル）ベンジルアルコールを用いて、実施例 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.03 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.80-7.85 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$)

実施例 8

20 5-メチル-3-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ）-4- {[4-（チアゾール-2-イル）フェニル] メチル} -1*H*-ピラゾール

5-メチル-4- [(4-シクロプロピルフェニル) メチル] -1, 2-ジヒドロ-3*H*-ピラゾール-3-オンの代わりに5-メチル-4- {[4-（チアゾール-2-イル）フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-3*H*-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.64

(1H, d, J=16.0Hz), 3.71 (1H, d, J=16.0Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=2.7, 12.2Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.8, 12.2Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=3.2Hz), 7.80-7.90 (3H, m)

5

参考例 9

4-〔3-(ベンジルオキシ)プロピル〕ベンジルアルコール

- ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル (4.4 mL) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に 0℃ で水素化ナトリウム (60%, 0.88 g) を加え、
- 10 10 分間攪拌した。反応混合物にテレフタルアルデヒドモノジエチルアセタール (4.2 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
- 15 出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、4-(ジエトキシメチル) ケイ皮酸エチル (5.8 g) を得た。得られた 4-(ジエトキシメチル) ケイ皮酸エチル (5.8 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に 5% 白金カーボン粉末 (0.58 g) を加え、水素雰囲気下室温で 10 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣のテトラヒドロフラン (20 mL)
- 20 溶液を水素化リチウムアルミニウム (1.1 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 懸濁液に 0℃ で加えた。反応混合物を 70℃ に加熱し、40 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (1.1 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL) 及び水 (3.3 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4-(3-ヒドロキシプロピル)
- 25 ベンズアルデヒドジエチルアセタール (4.7 g) を得た。得られた 4-(3-ヒドロキシプロピル) ベンズアルデヒドジエチルアセタール (4.7 g) のジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に 0℃ で水素化ナトリウム (60%, 1.2 g) を加え、5 分間攪拌した。反応混合物にベンジルブロミド (2.5

mL) を加え、室温で7 2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-〔3-(ベンジルオキシ) プロピル〕 ベンズアルデヒドジエチルアセタール (6. 4 g) を得た。得られた4-〔3-(ベンジルオキシ) プロピル〕 ベンズアルデヒドジエチルアセタール (6. 4 g) のテトラヒドロフラン (6 0 mL) 溶液に0℃で2 m o l / L 塩酸水溶液 (1 0 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール (5 0 mL) に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (1. 1 g) を加え、徐々に室温に戻しながら1 4 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 3 / 1 ~ 2 / 1) で精製し、4-〔3-(ベンジルオキシ) プロピル〕 ベンジルアルコール (3. 7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1. 85-2. 00 (2H, m), 2. 65-2. 80 (2H, m), 3. 49 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4. 51 (2H, s), 4. 66 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7. 15-7. 40 (9H, m)

20 実施例 9

4-〔{4-〔3-(ベンジルオキシ) プロピル〕 フェニル} メチル)-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オン

4-〔3-(ベンジルオキシ) プロピル〕 ベンジルアルコール (2. 0 g) のテトラヒドロフラン (2 6 mL) 溶液に0℃でトリエチルアミン (1. 1 mL) 及びメタンスルホンクロリド (0. 6 0 mL) を加え、室温で2 時間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸4-〔3-(ベンジルオキシ) プロピル〕 ベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム (6 0 %、0. 3 1 g) 及び4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル (1. 1

- mL) の 1, 2-ジメトキシエタン (26 mL) 懸濁液に加え、80℃で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をトルエン (20 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (0.74 mL) を加え、80℃で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製し、4-({4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル}メチル)-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.84 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.85-1.95 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=6.5Hz), 3.79 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m), 7.25-7.40 (5H, m)

15

実施例 10

- 4-({4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル}メチル)-5-トリフルオロメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール
- 20 4-({4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル}メチル)-5-トリフルオロメチル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.83 g) 及びアセトブロモ-α-D-グルコース (1.5 g) のアセトニトリル (12 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.55 g) を加え、60℃で20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル
- 25 カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2) で精製し、4-({4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]フェニル}メチル)-5-トリフルオロメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.64 g)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.80-1.95 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.74 (2H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 4.18 (1H, dd, 2.2, 12.7Hz), 4.26 (1H, dd, 4.5, 12.7Hz), 4.50 (2H, s), 5.15-5.35 (3H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

実施例 11

4- {[4-(3-ヒドロキシプロピル) フェニル] メチル} -5-トリフルオ
ロメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピ
ラノシルオキシ) -1H-ピラゾール

4- {[4-[3-(ベンジルオキシ) プロピル] フェニル] メチル} -5-
トリフルオロメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-
グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾール (0.64 g) のメタノール
(10 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.13 g) を加え、水
素雰囲気下室温で11時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留
去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/
酢酸エチル=1/2) で精製し、4- {[4-(3-ヒドロキシプロピル) フェ
ニル] メチル} -5-トリフルオロメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-
O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾール (0.
45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.80-1.90 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s),
2.60-2.70 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 3.75-3.85 (1H, m),
4.15-4.30 (2H, m), 5.10-5.40 (4H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

参考例 10

4-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル) ベンジルアルコール

- ヨウ化イソプロピルトリフェニルホスホニウム (9.5 g) のテトラヒドロフラン (90 mL) 懸濁液に 0℃ で *n*-ブチルリチウム (1.5 mol/L ヘキサン溶液、15 mL) を加え、15 分間攪拌した。反応混合物にテレフタルアルデヒド酸メチル (3.3 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、4-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)安息香酸メチル (3.4 g) を得た。水素化リチウムアルミニウム (0.68 g) のジエチルエーテル (120 mL) 懸濁液に 0℃ で 4-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)安息香酸メチル (3.4 g) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を加えた。反応混合物を 50 分間加熱還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (0.69 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.69 mL) 及び水 (2 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 2/1) で精製し、4-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)ベンジルアルコール (2.8 g) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm;
- 1.60 (1H, t, J=5.6Hz), 1.86 (3H, s), 1.90 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5.6Hz), 6.26 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

実施例 12

- 5-メチル-4-{{4-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)フェニル}メチル}-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン
- 4-(2-メチルプロパー-1-エン-1-イル)ベンジルアルコール (0.60 g) 及び四臭化炭素 (1.2 g) の塩化メチレン (12 mL) 溶液に 0℃

- でトリフェニルホスフィン (0.97 g) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン) で精製し、4-(2-メチルプロパー
- 5 1-エン-1-イル) ベンジルブロミドを得た。アセト酢酸メチル (0.44 mL) のテトラヒドロフラン (17 mL) 溶液に 0℃ で水素化ナトリウム (60%, 0.18 g) を加え、10 分間攪拌した。反応混合物に 4-(2-メチルプロパー 1-エン-1-イル) ベンジルブロミドのテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、3.5 時間加熱還流した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン (8 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (0.54 mL) を加え、80℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、析出物をろ取し、水及びヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥することにより 5-メチル-4-{{[4-(2-メチルプロパー
- 15 1-エン-1-イル) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.79 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.85 (3H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 3.52 (2H, s), 6.15-6.25 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

20

実施例 13

5-メチル-4-{{[4-(2-メチルプロパー 1-エン-1-イル) フェニル] メチル} -3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾール

- 25 5-メチル-4-{{[4-シクロプロピルフェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに 5-メチル-4-{{[4-(2-メチルプロパー 1-エン-1-イル) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物

を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.83 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06
(3H, s), 2.12 (3H, s), 3.57 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$),
5 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.1, 12.6\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=3.9,$
12.6Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 7.00-7.15
(4H, m)

参考例 1 1

10 4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

アセト酢酸メチル (3.2 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液
に 0°C で水素化ナトリウム (60%, 1.3 g) を加え、5 分間攪拌した。反
応混合物に 4-ブロモベンジルブロミド (7.5 g) を加え、3 時間加熱還流
15 した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエ
ン (50 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (4.4 mL) を加え、 80°C
で 30 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出物をろ取し、水及びヘ
キサンで洗浄し、減圧下乾燥することにより 4-[(4-ブロモフェニル)メチ
20 ル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (4.0
g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.00 (3H, s), 3.52 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

25 参考例 1 2

4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-
テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾ
ール

5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例4と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J=3.3, 12.3\text{Hz}$), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m)

10

実施例14

4-[[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

15 4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.099 g)、4-フルオロフェニルホウ酸 (0.046 g)、フッ化セシウム (0.050 g) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)(0.0038 g) の1,2-ジメトキシエタン (1.3 mL)、エタノール (0.3 mL) 及び水 (0.3 mL) 混合物を85℃で18時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2~1/5) で精製し、4-[[4-(4-フルオロフェニル)フェニル]メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール
25 (0.061 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H,

dd, $J=2.0, 12.5\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.1, 12.5\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (4H, m)

5 参考例 13

4-シクロブチルオキシベンジルアルコール

- 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.12 g) 及び炭酸セシウム (0.49 g) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液にシクロブチルブロミド (0.15 g) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-シクロブチルオキシベンズアルデヒド (0.13 g) を得た。得られた 4-シクロブチルオキシベンズアルデヒド (0.13 g) のメタノール (10 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.056 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、4-シクロブチルオキシベンジルアルコール (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.50 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 1.60-1.75 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 4.61 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.60-4.70 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

実施例 15

- 4- {[4-(シクロブチルオキシ)フェニル]メチル}-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3*H*-ピラゾール-3-オン

4-シクロプロピルベンジルアルコールの代わりに 4-シクロブチルオキシベンジルアルコールを用いて、実施例 3 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm:

1.55-1.70 (1H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 1.90-2.05 (5H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.55-4.65 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

5 実施例 16

4- {[4-(シクロブチルオキシ) フェニル] メチル} - 5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

5-メチル-4- [(4-シクロプロピルフェニル) メチル] - 1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4- {[4-(シクロブチルオキシ) フェニル] メチル} - 5-メチル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例4と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.55-1.95 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.00-2.25 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=15.6Hz), 3.58 (1H, d, J=15.6Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=2.4, 12.3Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.7, 12.3Hz), 4.50-4.65 (1H, m), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

20 参考例 14

4- ({4-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] フェニル} メチル) - 5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール

4-フルオロフェニルホウ酸の代わりに4-(ベンジルオキシ) フェニルホウ酸を用いて、実施例14と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.69 (1H, d, J=16.0Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.10-4.20

(1H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.95-7.55 (13H, m)

実施例 17

- 5 4- {[4- (4-ヒドロキシフェニル) フェニル] メチル} -5-メチル-3-
 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)
 -1H-ピラゾール
- 4- ({4- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] フェニル} メチル) -5-
 メチル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラ
 10 ノシルオキシ) -1H-ピラゾール (0.14 g) のメタノール (3 mL) 溶
 液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.030 g) を加え、水素雰囲気下室
 温で11時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣
 をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン
 /酢酸エチル=1/1~1/5~塩化メチレン/メタノール=10/1) で精
 15 製して、4- {[4- (4-ヒドロキシフェニル) フェニル] メチル} -5-メ
 チル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノ
 シルオキシ) -1H-ピラゾール (0.071 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.62
 20 (1H, d, J=15.7Hz), 3.69 (1H, d, J=15.7Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.10-4.20
 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=3.9, 12.6Hz), 5.12 (1H, brs), 5.15-5.35 (3H, m),
 5.55-5.65 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.35-7.50 (4H,
 m)

25 実施例 18

4- {[4- (3-フルオロフェニル) フェニル] メチル} -5-メチル-3-
 (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)
 -1H-ピラゾール

4-フルオロフェニルホウ酸の代わりに3-フルオロフェニルホウ酸を用いて、実施例14と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.63
 5 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20
 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m),
 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.50 (7H, m)

参考例15

10 4-(ピリジン-2-イル) ベンジルクロリド

2-(*p*-トリル) ピリジン (1.7 g) 及び *N*-クロロスクシンイミド (1.5 g) の四塩化炭素 (30 mL) 溶液に α, α -アゾビスイソブチロニトリル (0.033 g) を加え、5時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサ
 15 ン/酢酸エチル = 5/1 ~ 3/1) で精製し、4-(ピリジン-2-イル) ベンジルクロリド (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

4.65 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.65-7.80 (2H, m),
 7.95-8.05 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m)

20

実施例19

5-メチル-4-{[4-(ピリジン-2-イル) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-3*H*-ピラゾール-3-オン

4-ブロモベンジルブロミドの代わりに4-(ピリジン-2-イル) ベンジ
 25 ルクロリドを用いて、参考例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2.03 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.31 (1H, ddd, $J=1.2, 4.7, 7.3\text{Hz}$), 7.80-8.00 (4H, m), 8.63 (1H, ddd, $J=0.9, 1.6, 4.7\text{Hz}$)

実施例 20

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-{{4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル}メチル}-1H-ピラゾール

- 5 5-メチル-4-{{4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル}メチル}-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.010 g) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.0020 mL) を加え、室温で30分撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固層抽出法
- 10 (洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール) で精製し、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-{{4-(シクロプロピリデンメチル)フェニル}メチル}-1H-ピラゾール (0.0070 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.05-1.20 (2H, m), 1.30-1.45 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m),
- 15 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m)

実施例 21

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-{{4-(シクロプロピルフェニル)メチル}-1H-ピラゾール
- 20

- 5-メチル-4-{{4-(シクロプロピルフェニル)メチル}-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.14 g) のエタノール (8.4 mL) 溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.63 mL) を加え、室温にて30分間撹拌した。溶媒
- 25 を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製することにより3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-{{4-(シクロプロピルフェニル)メチル}-1H-ピラゾール (0.087 g) を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

0.55-0.70 (2H, m), 0.85-0.95 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.04 (3H, s),
3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.85-7.15 (4H,
m)

5

実施例 2 2

(*E*)-4-{{4-(ブター-1-エン-1-イル)フェニル}メチル}-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1*H*-ピラゾール

5-メチル-4-{{4-(シクロプロピルフェニル)メチル}-3-(2, 3,
10 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-
ピラゾールの代わりに(*E*)-4-{{4-(ブター-1-エン-1-イル)フェ
ニル}メチル}-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル
- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾールを用いて、実施例 2
1と同様の方法で標記化合物を合成した。

15 ^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.07 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.15-2.25 (2H, m), 3.30-3.45 (4H, m),
3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.22 (1H, dt,
 $J=16.0, 6.5\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.25 (2H,
m)

20

実施例 2 3

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-{{4-(チアゾ
ール-2-イル)フェニル}メチル}-1*H*-ピラゾール

5-メチル-4-{{4-(シクロプロピルフェニル)メチル}-3-(2, 3,
25 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-
ピラゾールの代わりに5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセ
チル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{{4-(チアゾール-2-イ
ル)フェニル}メチル}-1*H*-ピラゾールを用いて、実施例 2 1と同様の方

法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

2.10 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.05-5.15 (1H, m),
7.30-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.80-7.90 (3H, m)

5

実施例 2 4

3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{{[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]メチル}-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

- 4-{{[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]メチル}-5-トリフル
10 オロメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコ
ピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.45 g) のメタノール (7 mL)
溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.068 mL) を加
え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲル
15 カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=6/1)
で精製し、3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{{[4-(3-ヒド
ロキシプロピル)フェニル]メチル}-5-トリフルオロメチル-1H-ピラ
ゾール (0.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

- 1.75-1.85 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.45 (4H, m), 3.54 (2H, t,
20 $J=6.2\text{Hz}$), 3.68 (1H, dd, $J=5.2, 12.2\text{Hz}$), 3.75-3.95 (3H, m), 4.95-5.05 (1H,
m), 7.05-7.15 (4H, m)

実施例 2 5

- 3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-{{[4-(2-メ
25 チルプロパー1-エン-1-イル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール
5-メチル-4-{{[4-シクロプロピルフェニル]メチル}-3-(2, 3,
4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-
ピラゾールの代わりに5-メチル-4-{{[4-(2-メチルプロパー1-エン

ー1-イル) フェニル] メチル} - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾールを用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 5 1.81 (3H, d, J=1.0Hz), 1.86 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

実施例 26

- 10 4 - {[4 - (4-フルオロフェニル) フェニル] メチル} - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 *H*-ピラゾール

5 - メチル - 4 - [(4-シクロプロピルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - (4-フルオロフェニル) フェニル] メチル} - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾールを用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 20 2.10 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m)

実施例 27

- 25 4 - {[4 - (シクロブチルオキシ) フェニル] メチル} - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 *H*-ピラゾール

5 - メチル - 4 - [(4-シクロプロピルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - (シクロブチルオキシ) フェニル] メチル}

－5－メチル－3－（2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－β－D－グルコピラノシルオキシ）－1 H－ピラゾールを用いて実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 5 1.60-1.90 (2H, m), 2.00-2.15 (5H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 2 8

- 10 3－（β－D－グルコピラノシルオキシ）－5－メチル－1－イソプロピル－4－〔（4－シクロプロピルフェニル）メチル〕－1 H－ピラゾール

- 3－（β－D－グルコピラノシルオキシ）－5－メチル－4－〔（4－シクロプロピルフェニル）メチル〕－1 H－ピラゾール（56 mg）及び炭酸セシウム（23 mg）の *N*, *N*－ジメチルホルムアミド（1.5 mL）懸濁液に、
 15 0℃にて2－ヨードプロパン（0.043 mL）を加え、35分間撹拌した。
 反応混合物に水を加え、ODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水，溶出溶媒：メタノール）により精製した。得られた粗精製物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン／メタノール＝7／1）により精製して3－（β－D－グルコピラノシルオキシ）－5－メチル－1－イソプロピル
 20 －4－〔（4－シクロプロピルフェニル）メチル〕－1 H－ピラゾール（45 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.50-0.65 (2H, m), 0.80-0.95 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.75-1.90 (1H, m), 2.07 (3H, s), 3.15-3.50 (4H, m), 3.60-3.85
 25 (4H, m), 4.30-4.50 (1H, m), 4.95-5.10 (1H, m), 6.85-7.10 (4H, m)

実施例 2 9

3－（β－D－グルコピラノシルオキシ）－4－〔〔4－（4－ヒドロキシフェ

ニル) フェニル] メチル} - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

5 - メチル - 4 - [(4 - シクロプロピルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニル] メチル} - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.09 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m),
10 6.75-6.85 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30-7.45 (4H, m)

実施例 30

4 - {[4 - (3 - フルオロフェニル) フェニル] メチル} - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

15 5 - メチル - 4 - [(4 - シクロプロピルフェニル) メチル] - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - {[4 - (3 - フルオロフェニル) フェニル] メチル} - 5 - メチル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 21 と同様の方法
20 で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.10 (3H, s), 3.25-3.55 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.15 (1H, m),
6.95-7.10 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m)

25

実施例 31

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - {[4 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール

5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに5-メチル-4-[[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例4と同様の方法で5-メチル-4-[[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル]-3-(2,3,4,6-テトラアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを合成した。ついで5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールの代わりに5-メチル-4-[[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル]-3-(2,3,4,6-テトラアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾールを用いて、実施例21と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.10 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.15 (1H, m),
7.25-7.40 (3H, m), 7.75-7.95 (4H, m), 8.50-8.60 (1H, m)

実施例32

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1-(シクロプロピルメチル)-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1H-ピラゾール-2-ヨードプロパンの代わりに(ブロモメチル)シクロプロパンを用いて、実施例28と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.25-0.40 (2H, m), 0.45-0.65 (4H, m), 0.80-0.95 (2H, m), 1.05-1.25 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (6H, m),
5.00-5.10 (1H, m), 6.85-7.10 (4H, m)

実施例33

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-

5-メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾール

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-[(4-シクロ
 プロピルフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾール (33mg) 及び炭酸セシウ
 5 ム (138mg) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (1mL) 懸濁液に、40℃
 にて酢酸 (2-ブロモエチル) エステル (0.035mL) を加え、2時間攪
 拌した。反応混合物に水を加え、ODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水, 溶出
 溶媒: メタノール) により精製した。得られた粗精製物をメタノール (1mL)
 10 に溶解し、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.04mL) を加え、室
 温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をODSカラム
 クロマトグラフィー (展開溶媒: メタノール/水=3/2) により精製して3-
 (β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-
 メチル-4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾール
 (8mg) を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.45-0.55 (2H, m), 0.70-0.85 (2H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.01 (3H, s),
 3.15-3.35 (4H, m), 3.50-3.65 (3H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.90 (2H, t,
 J=5.5Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m)

20 実施例34

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1-シクロペンチル-
 4-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾール

2-ヨードプロパンの代わりにブロモシクロペンタンを用いて、実施例28
 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.55-0.65 (2H, m), 0.80-1.00 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.75-2.10 (7H,
 m), 2.07 (3H, s), 3.15-3.45 (4H, m), 3.55-3.85 (4H, m), 4.45-4.65 (1H, m),
 5.00-5.10 (1H, m), 6.85-7.10 (4H, m)

参考例 16

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

- 5 4-エチルベンジルアルコール (2.5 g) 及びトリエチルアミン (2.5 mL) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (1.4 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸-4-エチルベンジルエステルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%、0.72 g) 及びアセト酢酸メチル (1.9 mL) の1,2-ジメトキシエタン (40 mL) 懸濁液に加え、70℃で2時間攪拌した。
- 10 反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (50 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (2.7 mL) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサンを加え析出物をろ取し、水及びヘキサンで洗浄した。減圧下乾燥し、4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (1.2 g) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.49 (2H, s),
- 20 7.00-7.15 (4H, m)

参考例 17

- 4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール
- 25

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.65 g) 及びアセトプロモ- α -D-グルコース (1.2 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に炭酸銀 (0.8

3 g) を加え、反応容器を遮光し 60℃で一晩攪拌した。反応混合物をアミノ
 プロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：テトラヒドロフラン）
 で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキ
 5 サン／酢酸エチル＝1／3）で精製し、4-[(4-エチルフェニル)メチル]
 -5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グル
 コピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.61 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.86 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H,
 s), 2.12 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6Hz), 3.56 (1H, d, J=15.7Hz), 3.63 (1H,
 10 d, J=15.7Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.5Hz), 4.31 (1H,
 dd, J=4.1, 12.5Hz), 5.10-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.00-7.15 (4H,
 m), 8.91 (1H, brs)

参考例 18

15 1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-
 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1H-ピラゾール
 4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-
 テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾ
 ール (0.030 g) 及び炭酸セシウム (0.091 g) のアセトニトリル (0.
 20 4 mL) 懸濁液にベンジル (2-ブロモエチル) エーテル (0.035 mL)
 を加え、80℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、さらに一晩
 攪拌した。反応混合物にメタノール (0.4 mL) 及び2mol/L水酸化ナ
 トリウム水溶液 (0.55 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物
 に水を加えCBA固層抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で
 25 精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチ
 レン／メタノール＝10／1～5／1）で精製し、1-(2-ベンジルオキシ
 エチル)-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラ
 ノシルオキシ)-5-メチル-1H-ピラゾール (0.012 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.17 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (6H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.30-4.45 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.30 (9H, m)

5

参考例 19

5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-エチルベンジルアルコールの代わりに4-メチルチオベンジルアルコールを用いて、参考例16と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.99 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m)

参考例 20

15 5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、参考例17と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.4, 12.4\text{Hz}$),
25 4.31 (1H, dd, $J=4.1, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m),
7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.65-8.85 (1H, brs)

参考例 21

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 1H-ピラゾール

- 5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-ピラゾール (0.42 g) のエタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.042 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1) で精製し、3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-メチル-4- [(4-メチルチオフェニル) メチル] - 1H-ピラゾール (0.23 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.06 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

15 参考例 22

4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

- 4-イソプロポキシベンジルアルコール (0.34 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.28 mL) およびメタンスルホンルクロリド (0.16 mL) を加え、室温にて30分間攪拌し、不溶物をろ去した。得られたメタンスルホン酸4-イソプロポキシベンジルのテトラヒドロフラン溶液を水素化ナトリウム (60%, 81 mg) およびアセト酢酸メチル (0.20 mL) の1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 懸濁液に加え、80℃にて一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をトルエン (5 mL) に溶解し、無水ヒドラジン (0.19 mL) を加え、80℃にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メ

チレン/メタノール=10/1)にて精製して4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン(95mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 5 1.22 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.40-4.60 (1H, m),
6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

参考例 23

- 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,
10 4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-
ピラゾール

- 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1,2-ジヒ
ドロ-3H-ピラゾール-3-オン(46mg)、アセトブロモ- α -D-グル
コース(99mg)および4Aモレキュラシーブスのテトラヒドロフラン(3
15 mL)懸濁液に炭酸銀(66mg)を加え、65℃遮光下一晩攪拌した。反応
混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:テ
トラヒドロフラン)にて精製した。さらにシリカゲル分取薄層クロマトグラフ
ィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて精製し、4-[(4-イ
ソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2,3,4,6-テト
20 ラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール(4
2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.25-1.35 (6H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s),
2.10 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.3$,
25 12.4Hz), 4.31 (1H, dd, $J=4.0$, 12.4Hz), 4.40-4.55 (1H, m), 5.15-5.35 (3H,
m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

参考例 24

3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾール

4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1H-
 5 ピラゾール (61mg) のエタノール (3mL) 溶液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.53mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) により精製して3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル-1H-ピラゾール (39mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

15

実施例35

4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 5 - メチル-1H-ピラゾール

1 - (2-ベンジルオキシエチル) - 4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - メチル-1H-ピラゾール
 20 (0.012g) のエタノール (2mL) 溶液に触媒量の10%パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。不溶物をろ去し、溶媒を減圧下留去し、4 - [(4-エチルフェニル) メチル] - 3 - (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 5 - メチル-1
 25 H-ピラゾール (0.011g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.11 (3H, s), 2.56 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.50 (4H, m), 3.55-3.95 (6H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.00-7.15 (4H,

m)

実施例 3 6

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル)
 5 - 5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル] - 1 H-ピラゾール

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-メチル-4-[(4-メチル
 チオフェニル)メチル] - 1 H-ピラゾール (0.020 g) 及び炭酸セシウ
 ム (0.11 g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 懸濁液に 3-
 10 - プロモプロパノール (0.022 mL) を加え、40℃で一晩攪拌した。反
 応混合物に水を加え、ODS 固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタ
 ノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:
 塩化メチレン/メタノール=5/1) で精製し、3 - (β-D-グルコピラノ
 シルオキシ) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5-メチル-4-[(4-メ
 チルチオフェニル)メチル] - 1 H-ピラゾール (0.011 g) を得た。

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.85-1.95 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.45-3.55
 (2H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.82 (1H, dd, J=1.8, 12.2Hz), 3.95-4.10 (2H,
 m), 5.00-5.15 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

20 実施例 3 7

1-アリル-4-[(4-エチルフェニル)メチル] - 3 - (β-D-グルコピ
 ラノシルオキシ) - 5-メチル-1 H-ピラゾール

4-[(4-エチルフェニル)メチル] - 5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-
 テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾ
 25 - ール (0.030 g) 及び炭酸セシウム (0.036 g) のアセトニトリル (0.
 4 mL) 懸濁液にアリルヨード (0.010 mL) を加え、室温にて1時間
 攪拌した。反応混合物にメタノール (0.4 mL) 及び1mol/L 水酸化ナ
 トリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に

水を加え、ODS固層抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、1-アリル-4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-1

5 H-ピラゾール (0.018 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.57 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.95 (4H, m), 4.50-4.65 (2H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 5.85-6.00 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

10

実施例 38

1-(シクロプロピルメチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1H-ピラゾール

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-[(4-メチル

15 チオフェニル)メチル]-1H-ピラゾール (0.081 g) の N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、炭酸セシウム (0.40 g)、プロモメチルシクロプロパン (0.099 mL) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で7日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1～8／1）で精製し、1-(シクロプロピルメチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-メチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-1H-ピラゾール (0.041 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

25 0.25-0.40 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.05-1.25 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.25 (4H, m)

実施例 39

4-[(4-エチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-1H-ピラゾール

- 4-[(4-エチルフェニル)メチル]-5-メチル-3-(2, 3, 4, 6-
 5-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール (0.030 g) 及び炭酸セシウム (0.091 g) のアセトニトリル (0.4 mL) 懸濁液にベンジル (3-ブロモプロピル) エーテル (0.039 mL) を加え、80℃で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (0.4 mL) 及び2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.55 mL) を加え、室温で一
 10 晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) にて精製した。溶出液に触媒量の10%パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下室温で3日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をODS液体クロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/水=40/60) で精製し、4-[(4-エチルフェニル)メチル]
 15 -3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-1H-ピラゾール (0.0080 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 1.85-2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz),
 3.25-3.45 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 3.95-4.10 (2H,
 20 m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

実施例 40

- 1-(シクロプロピルメチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-
 4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール
 25 ル

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (0.050 g)、炭酸セシウム (0.20 g) 及び触媒量のヨウ化ナトリウムのN, N-ジメチルホルムア

ミド (1 mL) 懸濁液に、50℃でブロモメチルシクロプロパン (0.050 g) を加え、3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した。ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) で精製し、1-(シクロプロピルメチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (0.034 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.25-0.35 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.10-1.25 (1H, m), 1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 2.09 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 41

15 1-シクロペンチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール
3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (0.050 g) 及び炭酸セシウム (0.20 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に、
20 80℃でシクロペンチルブロミド (0.055 g) を加え、30分間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した。ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) で精製し、1-シクロペンチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-イソプロポキシフェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール (0.034 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, J=6.1Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-2.05 (6H, m), 2.03 (3H, s), 3.15-3.30 (1H, m), 3.30-3.45 (3H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.77 (1H, dd, J=2.6,

12.0Hz), 4.40-4.65 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

実施例 4 2

- 5 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (6 - O - プロピオニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール

- 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (0.40 g) の 2, 4, 6 - トリメチルピリジン (1.5 mL) 溶液に 0℃でプロピオニルクロリド (0.0088 g) を加え、3時間攪拌した。反応混合物にクエン酸一水和物 (3.3 g) 及び水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で 10 精製し、1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 3 - (6 - O - プロピオニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (0.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.25-0.35 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.05 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.15-1.25 (1H, 20 m), 1.26 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 2.29 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=5.4$, 12.0Hz), 4.32 (1H, dd, $J=2.3$, 12.0Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

25 実施例 4 3

1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (6 - O - エトキシカルボニル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - イソプロポキシフェニル) メチル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール

- 1- (シクロプロピルメチル) - 3- (β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル] - 5-メチル-1H-ピラゾール (0.050 g) の2, 4, 6-トリメチルピリジン (1 mL) 溶液にクロロギ酸エチル (0.035 g) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物
- 5 にクエン酸一水和物 (3.3 g) 及び水を加え、ODS固層抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、
- 1- (シクロプロピルメチル) - 3- (6-O-エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [(4-イソプロポキシフェニル) メチル]
- 10 - 5-メチル-1H-ピラゾール (0.043 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 0.25-0.35 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.05-1.25 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.62 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 3.82 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$); 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=5.2, 11.7\text{Hz}$), 4.37 (1H, dd, $J=2.1, 11.7\text{Hz}$),
- 15 4.45-4.55 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

試験例1

20 ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2発現プラスミドベクターの作製

- SUPERScript Preamplification system (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA (Origene) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記
- 25 ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたD

NA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB 101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製

5 し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoI及びHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を

10 融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1 (-) Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1 (-) Myc/His-Bのマルチクローニ

15 ング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellsらにより報告されたヒトSGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)) に対し、このクローンは1塩基の置換(433番目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換)を有していた。この結果433番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。この

20 カルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

25 配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーII (Bio-Rad Laboratories)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) 500 μ Lに対しCOS-7細胞 2×10^6 個とKL29 20 μ gを含む0.4 cmキューベット内で0.290 kV、975 μ Fの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対し1 mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96

5 ウェルプレート(1ウェルあたり125 μ Lずつ分注した。37°C、5%CO₂の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬(株))、100 units/mLペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)、100 μ g/mL硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)を含むDMEM培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)を1ウェルあたり

10 125 μ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

3) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液(140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、5 mMメチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mM

20 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH 7.4)で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒトSGLT2一過性発現COS-7細胞の培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液(140 mM塩化コリン、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、

25

5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）を 200 μ L 加え、37℃で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を200 μ L 加え、37℃で10分間静置した。作製した検体 525 μ L に 7 μ L のメチル- α -D-(U-14C) グルコピラノシド (Ame
5 rsham Pharmacia Biotech) を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を1ウェルあたり 7
10 5 μ L ずつ加え 37℃で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液（140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM メチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）
15 を1ウェルあたり 200 μ L ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに2回行い、0.2 mol/L 水酸化ナトリウムを1ウェルあたり 75 μ L ずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート (Packard) に移し、150 μ L のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えマイクロプレートシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活
20 性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を 100% とし、取り込み量の 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) を濃度-阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 1 の通りである。

[表 1]

試験化合物	I C ₅₀ 値 (nM)
実施例 2 0	1 5
実施例 2 1	1 8
実施例 2 2	4 1
実施例 2 3	4 6
実施例 2 4	5 7
実施例 2 5	6 5
実施例 2 6	1 5 0
実施例 2 7	2 1 0
実施例 3 2	2 6
実施例 3 8	4 5
実施例 3 9	4 7
WAY-123783	> 1 0 0 0 0 0

産業上の利用可能性

- 本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそのプロドラッグは、優れたヒト SGLT2 活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。また、前記一般式 (I I I) 又は (I V) で表される化合物及びそれらの塩は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそのプロドラッグを製造する際の間体として重要であり、この化合物を経由することにより、前記一般式 (I) で表される本発明のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそのプロドラッグ

グを容易に製造することができる。

「配列表フリーテキスト」

配列番号1：合成DNAプライマー

5 配列番号2：合成DNAプライマー

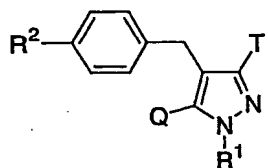
配列番号3：合成DNAプライマー

配列番号4：合成DNAプライマー

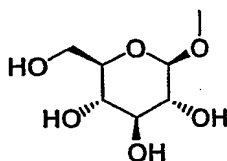
配列番号5：ヒトSGLT2のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプチド

請求の範囲

1. 一般式



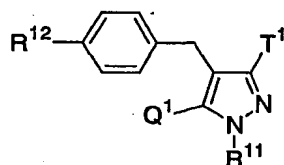
5 [式中のQおよびTはどちらか一方が一般式



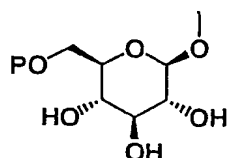
- で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $HO-A^1-$ （式中の A^1 は低級アルキレン基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $HO-A^2-$ （式中の A^2 は低級アルキレン基である）で表される基であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない]で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

2. R^2 が低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を 1～3 個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を 1
5 ～4 個環内に含む 5 または 6 員環の芳香族複素環基または一般式 $HO-A^2-$ (式中の A^2 は低級アルキレン基である) で表される基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。
- 10 3. R^1 が低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $HO-A^1-$ (式中の A^1 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^2 が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である、請求項 1
15 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

4. 一般式



〔式中の Q^1 および T^1 はどちらか一方が一般式



(式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^{11} は水素

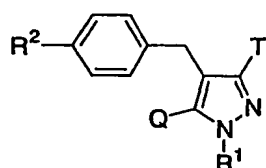
- 原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基、プロドラッグを構成する基または一般式 P^1-O-A^1 - (式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基あり、 A^1 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^{12} は水素原子、低級アルキル基、
- 5 低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 P^2-O-A^2 - (式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基あり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、 P 、 R^{11} および R^{12} のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有しており、 R^{11} が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^{12} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アル
- 10 キルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない] で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 15

5. R^{12} が低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 P^2-O-A^2 - (式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基あり、 A^2 は低級アルキレン基である) で表される基である、請求項4記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 20
- 25

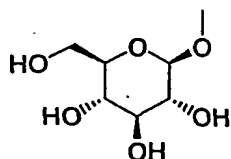
6. R^{11} が低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基、プロドラッグを構成する基または一般式 P^1-O-A^1 - (式中の P

¹ は水素原子またはプロドラッグを構成する基あり、 A^1 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^{12} が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である、請求項4記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

7. 一般式



〔式中のQおよびTはどちらか一方が一般式



10

で表される基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $HO-A^1-$ (式中の A^1 は低級アルキレン基である) で表される基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $HO-A^2-$ (式中の A^2 は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、 R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、

15

20

低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない] で表される請求項4記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- 5 8. R^2 が低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 $HO-A^2-$
- 10 (式中の A^2 は低級アルキレン基である) で表される基である、請求項7記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

9. R^1 が低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 $HO-A^1-$ (式中の A^1 は低級アルキレン基である)
- 15 で表される基であり、 R^2 が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子である、請求項7記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- 20 10. P、 R^{11} および R^{12} のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有している、請求項4～6記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

11. P、 P^1 および P^2 におけるプロドラッグを構成する基がそれぞれ低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{11} (但し、 P^1 を除く) におけるプロドラッグを構成する基が低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシメチル基また
- 25

は低級アルコキシカルボニルオキシメチル基である、請求項 10 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

12. 請求項 1 ～ 11 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分としてなる医薬組成物。

13. ヒト SGLT2 活性阻害剤である請求項 12 記載の医薬組成物。

10 14. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項 12 又は 13 記載の医薬組成物。

15 15. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項 14 記載の医薬組成物。

20 16. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項 15 記載の医薬組成物。

17. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項 15 記載の医薬組成物。

25 18. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 15 記載の医薬組成物。

19. 請求項 1 ～ 11 記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体また

はその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

20. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～11記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

21. (A) 請求項1～11記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および

10 (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、

15 フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-

25 メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容

- 体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム
- 5 共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、
- 10 抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

22. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項21記載の医薬。

15

23. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項
- 20
- 25 22記載の医薬。

24. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニ
ド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニ
スト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻
害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファタ
5 ーゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホス
ファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デ
ヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲ
ン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペ
プチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリ
10 ン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種
の薬剤である、請求項23記載の医薬。

25. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニ
ド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される
15 薬剤である、請求項24記載の医薬。

26. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニ
ド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニ
スト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻
20 害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファタ
ーゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホス
ファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デ
ヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲ
ン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペ
25 プチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリ
ン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生
成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニ
スト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質

過酸化酵素阻害薬、*N*-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項22記載の医薬。

10

27. (B)成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項26記載の医薬。

15

28. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項22記載の医薬。

20

25

29. (B) 成分が、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項28記載の医薬。

- 5 30. 食欲抑制剤がモノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアン
- 10 タゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトロ
- 15 ピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプ
- 20 チドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群から選択される薬剤である、請求項29記載の医薬。

- 25 31. (A) 請求項1~11記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および
- (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン

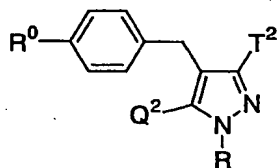
- 受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を有効量投与することからなる、高血

糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

32. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 請求項1～11記載のグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)
- 5 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリ
- 10 コゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴ
- 15 ニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様
- 20 成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴ
- 25 ニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ-プロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役

- 胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

3 3. 一般式



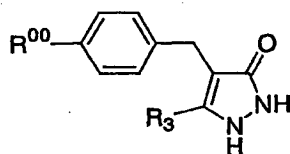
10

- 〔式中の Q^2 および T^2 はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ基であり、他方が低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルキル低級アルキル基または一般式 P^{10} -O-A¹- (式中の P^{10} は水素原子または水酸基の保護基であり、A¹ は低級アルキレン基である) で表される基であり、R⁰ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1~3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1~4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式 P^{20} -O-A²- (式中の P^{20} は水素原子または水酸基の保護基であり、A² は低級アルキレン基である) で表される基であり、但し、Rが水素原子または低級アルキル基の場合、R⁰ は

20

水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロ低級アルキル基またはハロゲン原子ではない) で表されるグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体またはその塩。

5 34. 一般式



- 〔R⁰⁰ は低級アルケニル基、環状低級アルキル基、環状低級アルコキシ基、環状低級アルキリデンメチル基、またはハロゲン原子および水酸基から選択される異種または同種の置換基を1～3個有していてもよいフェニル基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される異種または同種のヘテロ原子を1～4個環内に含む5または6員環の芳香族複素環基または一般式P²⁰-O-A²- (式中のP²⁰は水素原子または水酸基の保護基であり、A²は低級アルキレン基である) で表される基であり、R³は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基である〕で表されるベンジルピラゾール誘導体またはその塩。

1 / 2

SEQUENCE LISTING

- <110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
NISHIMURA, Toshihiro
FUSHIMI, Nobuhiko
FUJIKURA, Hideki
KATSUNO, Kenji
KOMATSU, Yoshimitsu
ISAJI, Masayuki
- <120> GLUCOPYRANOSYLOXYPYRAZOLE DERIVATIVES AND
PHARMACEUTICAL USES THEREOF
- <130> PCT-A0205
- <140>
<141>
- <150> JP P2001-051278
<151> 2001-02-26
- <150> JP P2001-052903
<151> 2001-02-27
- <160> 5
- <170> PatentIn Ver. 2.1
- <210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- <220>
<223> Synthetic DNA primer
- <400> 1
atggaggagc acacagaggc 20
- <210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- <220>
<223> Synthetic DNA primer
- <400> 2
ggcatagaag cccagagga 20
- <210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- <220>
<223> Synthetic DNA primer
- <400> 3
aacctcgaga tggaggagca cacagaggc 29

2 / 2

<210> 4
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 4
aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

<210> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Peptide fused to the carboxyl terminal alanine
residue of human SGLT2

<400> 5
Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser
1 5 10 15

Ala Val Asp His His His His His His
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H17/02, C07D233/70, 417/10, 401/10, A61K31/7056, 31/706,
A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H17/02, C07D233/70, 417/10, 401/10, A61K31/7056, 31/706,
A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substitutedbenzyl)(trifluoromethyl) pyrazoles and -pyrazolones, J.Med.Chem., 1996, Vol.39, No.20, pages 3920 to 3928 Compound 22	34 1-18, 20-30, 32, 33
X A	US, 5264451, A (American Home Products Corp.), 23 November, 1993 (23.11.93), Example 19 & US 5274111 A	34 1-18, 20-30, 32, 33
A	JP, 4-234851, A (Laboratories UPSA), 24 August, 1992 (24.08.92), & EP 449699 A2 & FR 2659655 A1 & ZA 9101925 A & AU 9173591 A1 & CA 2038428 A	1-18, 20-30, 32-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 March, 2002 (25.03.02)

Date of mailing of the international search report
09 April, 2002 (09.04.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01707

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 598359, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 25 May, 1994 (25.05.94), & JP 2906978 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-18,20-30, 32-34
P,A	WO, 01/16147, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), (Family: none)	1-18,20-30, 32-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01707

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19, 31

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 19 and 31 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/01707

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, C07D233/70, 417/10, 401/10,
A61K31/7056, 31/706, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06,
9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H17/02, C07D233/70, 417/10, 401/10,
A61K31/7056, 31/706, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06,
9/10, 9/12, 9/04, 7/10, 19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	KENNETH L. KEES, et al., New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substitutedbenzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones, J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, No. 20, p. 3920-3928 化合物 no. 22	34 1-18, 20-30, 32, 33
X A	US 5264451 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1993. 11. 23 EXAMPLE 19 & US 5274111 A	34 1-18, 20-30, 32, 33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 03. 02

国際調査報告の発送日

09. 04. 02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4 P 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 4-234851 A (ラボラトワール ウーペー エス アー) 1992. 08. 24 & EP 449699 A2 & FR 2659655 A1 & ZA 9101925 A & AU 9173591 A1 & CA 2038428 A	1-18, 20-30, 32-34
A	EP 598359 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1994. 05. 25 & JP 2906978 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-18, 20-30, 32-34
PA	WO 01/16147 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001. 03. 08 (ファミリーなし)	1-18, 20-30, 32-34

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19, 31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲19及び31に記載された発明は、治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。